

550, 013

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
7. Oktober 2004 (07.10.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/084917 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/7072**,
31/664, A61P 35/00

(74) Anwalt: **PFENNING, MEINIG & PARTNER GBR**;
Mozartstrasse 17, 80336 München (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/013008

(81) **Bestimmungsstaaten (national)**: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
20. November 2003 (20.11.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 13 035.7 24. März 2003 (24.03.2003) DE

(84) **Bestimmungsstaaten (regional)**: ARIPO Patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **RESPROTECT GMBH** [DE/DE]; Fiedlerstrasse 34, 01307 Dresden (DE).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **FAHRIG, Rudolf** [DE/DE]; Fritz-Goy-Weg 3, 30657 Hannover (DE). **HEINRICH, Jörg-Christian** [DE/DE]; Pohlandstrasse 14, 01309 Dresden (DE). **KRUPITZA, Georg** [AT/AT]; Hofferplatz 5/5, A-1160 Wien (AT).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: USE OF 5-SUBSTITUTED NUCLEOSIDES FOR REINFORCING THE APOPTOTIC EFFECT OF CYTOSTATIC DRUGS

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON 5-SUBSTITUIERTEN NUKLEOSIDEN ZUR VERSTÄRKUNG DER APOPTOTISCHEN WIRKUNG VON ZYTOSTATIKA

(57) Abstract: The invention relates to the use of at least one overexpression inhibitor of DNA repair genes and oncogenes for producing a medicament used for reinforcing the apoptotic effect of cytostatic drugs following chemotherapy.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung von mindestens einem Überexpressionshemmer von DNA-Reparaturgenen und Onkogenen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verstärkung der apoptotischen Wirkung von Zytostatika nach der Chemotherapie.

WO 2004/084917 A1

VERWENDUNG VON 5-SUBSTITUIERTEN NUKLEOSIDEN ZUR VERSTÄRKUNG DER
APOPTOTISCHEN WIRKUNG VON ZYTOSTATIKA

Die Erfindung betrifft die Verwendung von mindestens einem Überexpressionshemmer von DNA-Reparaturgenen und/oder Onkogenen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verstärkung der apoptotischen Wirkung von Zytostatika nach der Chemotherapie.

Krebserkrankungen sind beim Menschen eine der häufigsten Todesursachen und die Chemotherapie ist die häufigste Behandlungsmethode. Die unzureichenden Heilungschancen durch eine Chemotherapie beruhen auf dem Auftreten von Resistenzen. Diese Resistenzen haben ihre Ursache darin, dass Zytostatika die Expression von Genen beeinflussen und genotoxisch wirken, also Mutationen, Genamplifikationen und Rekombinationen induzieren und somit das Genom instabilisieren. Auf diese Weise induziert oder selektiert eine Chemotherapie resistente Krebszellen. Von solchen durch Zytostatika induzierten Wirkungen sind oft Onkogene,

wie z.B. *Ras*, *Bcl2*, *Bcr-abl*, *Myc*, *ErbB2*, und andere betroffen. Zur Chemoresistenz trägt auch die fehlregulierte Expression von Genen im Zusammenhang mit DNA-Reparatur und Rekombination bei (z.B. p53 Gen, *BRCA1/2*, *UBE2N*, *APEX* und *Rad51*), weiterhin Enzyme, die Zytostatika metabolisieren und bioaktivieren (z.B. DHFR, DT-diaphorase (DT-D), oder Proteine, die Zytostatika transportieren (z.B. MDR1).

Die meisten Zytostatika eliminieren Tumorzellen dadurch, dass sie Apoptose induzieren. Apoptose ist eine Form des programmierten Zelltods, die erstmals in Kerr, J.F. et al., Br J Cancer, 26(4) (1972); 239-257. beschrieben wurde. Die Apoptose ist im Gegensatz zur Nekrose eine physiologische Form des Zelltods. Anhand von Unterschieden zwischen Nekrose und Apoptose lassen sich diese beiden Formen des Zelltods differenzieren. Apoptose hat definierte morphologische und biochemische Charakteristika, die als Ereignisse einer geordneten Kaskade nacheinander ablaufen. Der kontinuierliche Prozess lässt sich in Phasen einteilen. Morphologische Kennzeichen der Apoptose sind Kernchromatinkondensation (Karyopyknosis), Schrumpfung des Zytoplasma, Formierung apoptotischer Bläschen und schließlich apoptotischer Körper. Tumorzellen können dies durch eine Überaktivierung von Überlebens-Mechanismen verhindern. Mechanismen der Chemoresistenz umfassen also auch anti-apoptotisch wirkende Gene wie z.B. STAT3, den aktivierten „signal transducer and activator of transcription 3“ oder JUN-D.

1995 wurden bis dahin unbekannte Wirkungen bestimmter Hormone und 5-substituierter Nukleoside entdeckt.

Diese unterdrücken die 2-Amino-6-mercaptopurin (AMP)-

induzierte SV40-Amplifikation in Zellen des chinesischen Hamsters (Fahrig, R. et al., Mutat Res., 356 (2), 1996, 217-224) und die Triethylenmelamin-induzierte Rekombination in Hefen (Fahrig, R., Mutat Res, 372 (1), 1996, 133-139). In der EP 0 806 956 B1 wird die Behandlung von Leukämiezellen der Maus mit 5-substituierten Nukleosiden beschrieben, wobei die Doxorubicin (Adriamycin)-induzierte Mdr1-Genamplifikation und Chemoresistenz gehemmt wurde.

In den bislang durchgeführten in vitro-Untersuchungen wurden 5-substituierte Nukleoside (d.h. Basenanaloga) immer zusammen mit einem oder mehreren Zytostatika appliziert.

Ausgehend von dem hier beschriebenen Stand der Technik war es Aufgabe der vorliegenden Erfindung, die durch Resistenzbildung bedingte Abnahme der apoptotischen Wirkung zu verhindern oder zumindest zu verzögern und hierbei eine verbesserte Behandlungsmethode gegenüber den aus dem Stand der Technik bekannten Therapieformen bereitzustellen.

Diese Aufgabe wird durch die in Anspruch 1 beschriebene Verwendung gelöst. Die weiteren abhängigen Ansprüche zeigen vorteilhafte Weiterbildungen auf.

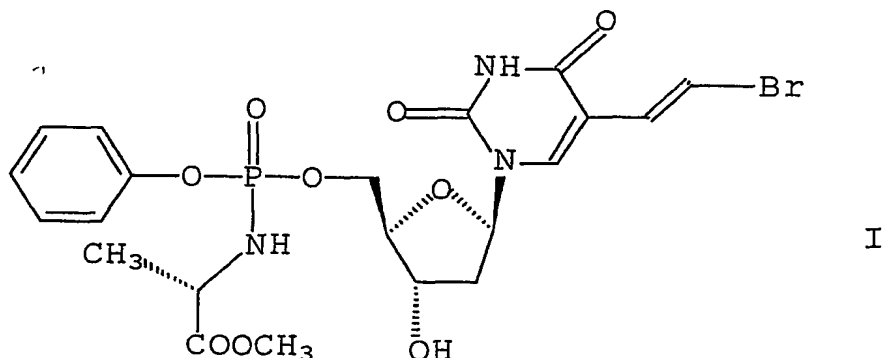
Erfindungsgemäß wird die Verwendung von mindestens einem Überexpressionshemmer von DNA-Reparaturgen und/oder Onkogen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verstärkung der apoptotischen Wirkung von Zytostatika nach der Chemotherapie bereitgestellt.

Hiervon betroffen sind vor allem die DNA-Reparaturgene UBE2N und/oder APEX, als Onkogene sind DDX1, STAT3 und/oder JUN-D betroffen.

Vorzugsweise wird als Überexpressionshemmer ein 5-substituiertes Nukleosid, dessen geschützte Formen, Salze oder Prodrugs verwendet.

Vorzugsweise wurde bei der Chemotherapie bereits mindestens ein Zytostatikum in Verbindung mit mindestens einem Überexpressionshemmer von DNA-Reparaturen und/oder Onkogen bzw. einem den Überexpressionshemmer enthaltenden Arzneimittel eingesetzt.

Als 5-substituiertes Nukleosid ist (E)-5-(2-Bromovinyl)-2'-Deoxyuridin(BVDU), wobei auf dessen Schutzformen, Salze und/oder Prodrugs verwendet werden können. Ein Beispiel für ein erfindungsgemäßes Prodrug von BVDU ist in der allgemeinen Formel I dargestellt:



Vorzugsweise wird das 5-substituierte Nukleosid in einer Dosierung eingesetzt, die zu einer Blutkonzentration zwischen 0,02 und 50 µg/ml führt.

Es konnte überraschend gezeigt werden, dass nach durchgeführter Chemotherapie, wenn die Zellen allein mit 5-substituierten Nukleosiden (Basenanaloga) weiter wachsen, deren Wachstum noch mehr gehemmt wird, als wenn die Chemotherapie mit Zytostatika fortgeführt worden wäre. Völlig unerwartet verstärkte sich der Effekt der 5-substituierten Nukleoside (Basenana-

loga) anstatt nachzulassen.

5 Diese Wirkung wurde mittels eines erfindungsgemäßen
Screeningsystems festgestellt. Dieses Screening-Ver-
fahren beruht auf der Behandlung von Tumorzellen wäh-
rend eines Chemotherapiezyklus über einen Zeitraum
von vorzugsweise 8 bis 30 Tagen mit steigenden Dosen
eines Zytostatikums und einer gleich bleibenden Dosis
des Überexpressionshemmers. Nach dieser Kombinations-
10 behandlung wird das Zytostatikum abgesetzt und die
Behandlung allein mit dem Überexpressionshemmer fort-
gesetzt. Diese Erholungsphase (auch Recovery-Phase
genannt) dauert vorzugsweise zwischen 3 und 10 Tagen.
Derartige Chemotherapiezyklen können bis zu 6 mal
15 nacheinander durchgeführt werden.

Somit ergab sich eine für den Fachmann überraschende
Konstellation der Behandlungsformen:

- 20 - 5-substituierte Nukleoside, für sich allein gege-
ben, zeigen keine Wirkung.
- 5-substituierte Nukleoside, zusammen mit einem Zy-
tostatikum gegeben, zeigen eine Wirkung.
- 25 - 5-substituierte Nukleoside, für sich allein gege-
ben, nachdem sie zuvor zusammen mit einem Zytosta-
tikum gegeben worden waren (Erholungsphase oder
30 Recovery Phase), zeigen eine verstärkte Wirkung.

Die Wirkung, d.h. die Hemmung von Chemoresistenz und
Erhöhung der Chemosensitivität, lässt sich als atoxi-
sche Aufrechterhaltung Zytostatika induzierter Apop-
tose durch Beeinflussung der Genexpression bestimmter
35 Gene beschreiben. Dies geschieht durch

1. Blockade von „survival pathways“ in der Erholungsphase (recovery).
2. Blockade von DNA-Reparatur assoziierter Enzymen.
3. Induktion von DT-Diaphorase Aktivität.
- 5 4. Reduzierte Expression ATP-generierter Enzyme in der Erholungsphase.

10 Zu 1) Basenanaloga wie BVDU blockieren „survival pathways“ vorrangig in der Erholungsphase der Kobehandlung nach Absetzen der Zytostatika und erzwingen dadurch den Ablauf der Apoptose.

15 Mittels HOPI-Doppelfärbung von AH13r Tumorzellen der Ratte konnte nachgewiesen werden, dass Zytostatika wie Doxorubicin (DOX), Mitoxantron (MXA) oder Mitomycin C (MMC) Apoptose auslösen. Kobehandlung mit dem Basenanalogon (E)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine (BVDU) fördert die Apoptose durch Blockade anti-apoptotischer „survival pathways“, die STAT3 und JUN-D
20 umfassen.

Dieser Effekt tritt erst in der Erholungsphase (recovery phase) der Zellen auf, wie in Beispiel 2 zu sehen ist.

25 Konstitutiv aktiviertes Stat3 wirkt onkogen und trägt zur Entwicklung verschiedener menschlicher Krebserkrankungen bei. Dies geschieht durch Hemmung von Apoptose. Auf diese Weise erleichtert STAT3 das Überleben von Tumorzellen und macht Zellen resistent gegenüber einer Chemotherapie. Dementsprechend induziert die Hemmung des „Stat3-signaling“ Apoptose und erhöht die Sensitivität gegenüber Zytostatika.

35 Jun-D, ein Mitglied der Jun-Genfamilie, ist ein essentieller Bestandteil des „activating protein-1“

(AP-1) Transkription-Faktor-Komplexes mit allgegenwärtiger Expressivität. Jun-D^(-/-) primäre Fibroblasten zeigen vorzeitige Alterung und erhöhte Apoptose nach UV-Bestrahlung oder TNF α -Behandlung. Dieses Resultat lässt vermuten, dass JUN-D den „NFkappaB survival pathway“ aktiviert. Darüber hinaus macht p202, welches direkt durch JUN-D reguliert wird, Fibroblasten widerstandsfähiger gegenüber Apoptose.

Kobehandlung durch BVDU reduzierte die Expression beider JUN-D-Isoformen um etwa ein Viertel. Demgegenüber war STAT3 in der Erholungsphase (recovery phase) um etwa zwei Drittel reguliert (Beispiel 2).

Besonders eindrucksvoll ist der Effekt in der Erholungsphase nach Kobehandlung mit Mitomycin C. Hier reduziert das Basenanalogon die Überexpression des Onkogens JUN-D auf das Kontrollniveau (Beispiel 2).

Zu 2) Basenanaloga wie BVDU blockieren DDX1. DDX1 ist coamplifiziert mit MYCN und überexprimiert in Neuroblastoma (NB) und Retinoblastoma Zelllinien und Tumoren. NB Patienten mit Amplifikation von sowohl DDX1 als auch MYCN haben eine schlechtere Prognose als Patienten mit nur MYCN Genamplifikation. DDX1 hat deshalb onkogenes Potential.

Kobehandlung von MMC mit BVDU reduziert die Überexpression von UBE2N und APEX um etwa ein Drittel. Modifikationen von UBE2N beeinflussen die Resistenz gegenüber DNA-Schäden. APEX-Nuklease ist ein DNA-Reparatur Enzym. Blockade der APEX-Expression verdoppelte die Zelllyse und erhöhte DNA-Brüche.

Zu 3) BVDU induziert DT-Diaphorase (Beispiel 3). Diese besitzt zwei für die Chemotherapie wichtige Eigen-

schaften. Sie aktiviert zum einen Zytostatika aus der Klasse der Chinone und reduziert zum anderen unspezifische toxische Effekte, die auf der Entstehung reaktiver Sauerstoffspezies beruhen.

5

Der Ausfall des DT-D Gens führt durch reduzierte p53 und p73 Expression zu myeloischer Hyperplasie und dementsprechend zu reduzierten Apoptose-Raten. Dies stimmt mit der Beobachtung überein, dass ein multifaktorieller „multidrug resistance“ Phänotyp von Tumorzellen einen Abfall und keinen Anstieg der DT-Diaphorase Expression beinhaltet. Interessanterweise stabilisiert die DT-D Enzym Aktivität auch die Lymphozyten-Populationen. Dieser Effekt könnte sich

10

15

Viele Zytostatika wie z.B. DOX und MXA stören den Redox Status und die mitochondriale Atmung der Krebszelle. Dies führt zur Erzeugung reaktiver Sauerstoff Spezies (ROS). Betroffen von der plötzlichen Anhäufung an ROS ist nicht nur die Krebszelle, sondern auch alle anderen Zellen, wodurch unerwünschte Nebenwirkungen bei der Chemotherapie auftreten.

20

25

DT-D inaktiviert ROS und schützt so Zellen vor unspezifischen ROS- und elektrophilen Attacken. Als Indiz für diese Wirkung von BVDU auf die Minderung unerwünschter Nebenwirkungen bei der Chemotherapie seien in Beispiel 4 die Gewichtszunahme von Doxorubicin + BVDU-behandelten Ratten aufgeführt. DOX Alleinbehandlung führt wegen der toxischen Nebenwirkungen zu Gewichtsabnahmen. Sicher ist, dass durch BVDU nur die Nebenwirkungen (möglicherweise die für DOX charakteristische Kardiotoxizität) vermindert werden, nicht jedoch die toxischen Wirkungen auf den Tumor.

30

35

5 Zu 4) Durch veränderte Expression verschiedener Enzyme in der Erholungsphase wird die zytostatische Wirkung auch in Abwesenheit eines Zytostatikums aufrechterhalten. Wie in Beispiel 5 zu sehen ist, wird die Expression von acht Genen erhöht, die von sechs Genen erniedrigt.

10 Die Genprodukte beeinflussen die Formation von Mikrofilamenten, die Differenzierung, die Signal Transduktion und die ATP Generierung.

15 Der erfindungsgemäße Gegenstand wird anhand der folgenden Figuren und Beispiele näher erläutert, ohne diesen auf die genannten Ausführungsformen einzuschränken.

20 Figur 1 zeigt die Wirkung eines Zytostatikums alleine und in Kombination mit BVDU auf die Anzahl der AH13r-Zellen.

25 Figur 2 zeigt im Vergleich zu Figur 1 die Ergebnisse mit Doxorubicin (DOX), Mitoxantron (MXA) und Methotrexat (MTX).

Figur 3 zeigt eine Western-Blot-Analyse zur Untersuchung der „survival pathways“ mit Doxorubicin (DOX).

30 Figur 4 zeigt zu Figur 3 entsprechende Untersuchungen mit Mitomycin (MMC).

35 Figur 5 zeigt die Ergebnisse der Messung der DT-Diaphorase (DT-D), wobei Doxorubicin (DOX) alleine bzw. zusammen mit BVDU eingesetzt wurde.

Figur 6 zeigt zu Figur 5 entsprechende Untersuchungen mit Methotrexat (MTX).

5

Beispiel 1:

10 BVDU-Behandlung erhöht die Empfindlichkeit von AH13r Sarkomzellen gegenüber Chemotherapie-induzierter Apoptose. Diese Wirkung bleibt auch nach Absetzen des Zytostatikums in der s.g. Erholungsphase (recovery) bestehen.

15 AH13r-Zellen wurden steigende Dosen des Zytostatikums Mitomycin C (MMC) ausgesetzt. BVDU, für sich allein gegeben, zeigte keine toxische Wirkung. MMC+BVDU-Behandlung führte nach drei Behandlungszyklen zur Verringerung der Zellzahl im Vergleich zur Behandlung mit MMC allein. Diese Hemmwirkung blieb auch nach Absetzen des Zytostatikums im nächsten Zyklus, in der
20 s.g. Erholungsphase (recovery) bestehen. Die Zellen ohne MMC und BVDU wuchsen ungehemmt weiter. Diejenigen jedoch, die weiterhin BVDU erhielten, wurden in ihrem Wachstum stark gehemmt (s. Fig. 1).

25

Entsprechende Resultate wurden mit Methotrexat (MTX), Doxorubicin (DOX) und Mitoxantron (MXA) erzielt (s. Fig. 2).

30

Der Nachweis, dass die Verringerung der Zellzahl auf Apoptose beruht, wurde mittels Hoechst 33258 / Propidiumiodid (Hopi) Doppelfärbung nachgewiesen.

Beispiel 2:

Wir untersuchten verschiedene „survival pathways“ mittels Western Blot Analyse. Die Analysen wurden nach Standardmethoden durchgeführt, wie sie in Sambrook et al., 2001, Molecular Cloning (3rd ed.) beschrieben wird. Antikörper Verdünnungen: P-STAT3 (Cell Signaling) 1:500, JUN-D (Santa Cruz, California) 1:1,000. Die obere der beiden JUN-D-Banden zeigt die „full length isoform“ und die untere Bande die „truncated isoform“, die 48 Aminosäuren kürzer ist. Beide Isoformen können die Transkription aktivieren, die „full length“-Variante ist jedoch effektiver als die „truncated“-Isoform (vgl. Fig. 3).

Der densitometrisch ermittelte Gehalt an Onkogen-Proteinen JUN-D and STAT3 war nach DOX-Behandlung in der Erholungsphase (r = recovery phase) um ein Viertel bzw. zwei Drittel reduziert. In der „recovery“ wird nur BVDU gegeben, kein Zytostatikum.

Ein entsprechendes Ergebnis wurde in den Untersuchungen mit Mitomycin C (MMC) erzielt (s. Fig. 4).

Im Versuch mit Mitomycin C (MMC) bewirkte BVDU, in der „recovery“ gegeben, eine völlige Hemmung der MMC induzierten JUN-D-Überexpression auf das Kontrollniveau.

Beispiel 3:

Die Messung der DT-diaphorase (DT-D) erfolgte als Dichlorophenol-indophenol Reduktase, wie in Hodnick et al., Anal. Biochem 252(1), 1997, 165-168 beschrieben. Wir untersuchten

Extrakte einer gleichen Anzahl von Zellen, die mit DOX +/- BVDU behandelt worden waren, auf DT-D-Aktivität. Mit BVDU behandelte Zellen zeigten eine annähernd dreifache DT-D-Aktivität als die Zellen aus der Kontrollgruppe oder der Gruppe der alleine mit DOX behandelten Zellen (s. Fig. 5).

Entsprechende Ergebnisse wurden mit Mitoxantron (MXA) und Methotrexat (MTX) erzielt. BVDU allein erhöht die DT-D Aktivität konstant, teilweise aber nur schwach.

Die Ergebnisse mit Methotrexat (MTX) und menschlichen K562 Tumorzellen sind in Fig. 6 aufgeführt. MB bedeutet MTX + BVDU. Passage bedeutet Verdünnung und Umsetzung der Zellen zum weiteren Wachstum. Auf der Y-Achse ist die relative DT-D Aktivität aufgezeichnet.

Beispiel 4:

Die Verringerung toxischer Nebenwirkungen von Doxorubicin (DOX) konnte im Versuch mit Ratten gezeigt werden (s. Tabelle 1). SD-Ratten wurden mit Dimethybenzanthrazen (DMBA) behandelt. Die hierdurch induzierten Tumoren wurden durch DOX-Behandlung (1 mg/kg) in ihrem Wachstum gehemmt. Während der Behandlung und einen Tag nach jeder Behandlung, also in der Erholungsphase (recovery phase) erhielten die Tiere jeweils 15 mg/kg BVDU.

Tabelle 1

Durchschnitt der Daten von 5-8 Ratten	Relative Tumorgröße Tag 1	relatives Tier- gewicht Tag 1	Relative Tu- morgröße Tag 16	relatives Tiergewicht Tag 16
Kontrolle	1	0	6	+ 7 %
DOX allein	1	0	1.5	- 7 %
DOX + BVDU	1	0	1	+ 7 %

Beispiel 5:

Auflistung der durch die Behandlung mit Basenanaloga und Mitomycin C beeinflussten Proteine. Die Ergebnisse der Durchführung einer zweidimensionalen Gelelektrophorese sind in der folgenden Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2

Protein	DMSO Kontrolle	BVDU allein
DEAD/H BOX 1; DDX1	0.88	0.332
	MMC allein	MMC + BVDU
MALAT-DEHYDROGENASE, LÖSLICH; MDH1	0.418	1.359
MYOSIN, HEAVY CHAIN 1, NORMALE ÄHNLICHKEIT, ERWACHSENER; MYH1	0.182	0.588
UBIQUITIN-KONJUGIERENDES ENZYM E2N; UBE2N	0.669	0.178
APURINIC ENDONUCLEASE; APE; APE1; APEX	0.363	0.14
	MMC "recovery", Weiterkultivierung ohne MMC und BVDU	MMC + BVDU "recovery", Weiterbehandlung durch BVDU allein
PLATELET-AKTIVIERENDES FAKTOR ACETYLHYDROLASE, ISOFORM 1B, ALPHA UNTEREINHEIT; PAFAH1B1	0.219	0.619
U5 snRNP-SPECIFIC PROTEIN, 116-KD	0.2	0.523
HÄMOGLOBIN-BETA LOCUS; HBB	0.088	0.502
HÄMOGLOBIN-ALPHA LOCUS 1; HBA1	0.054	0.316
ACTIN, BETA; ACTB	0.163	0.451
Ähnlich zu BETA-ACTIN	0.096	0.357
ACTIN ähnlich	0.112	0.398
TROPOMODULIN 2; TMOD2	0.095	0.28
SUCCINAT-DEHYDROGENASE-KOMPLEX, UNTEREINHEIT A, FLAVOPROTEIN; SDHA	0.255	abwesend
PYRUVAT-DEHYDROGENASE-KOMPLEX, E1-ALPHA POLYPEPTID 1; PDHA1	1.751	0.533
TUBULIN, BETA-5	4.705	1.553
POLY(rC)-BINDENDEN PROTEIN 2; PCBP2	0.912	0.234
MALAT-ENZYM 2; ME2	0.972	0.322
Mini-Chromosom Erhaltung unzureichend 7; MITOTIN, ZELLKASSE ZYKLUS-ÄHNLICH 1; CDCL1	0.374	0.119

Patentansprüche

1. Verwendung von mindestens einem Überexpressions-
hemmer von DNA-Reparaturgenen und/oder Onkogenen
zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verstär-
kung der apoptotischen Wirkung von Zytostatika
nach der Chemotherapie.

2. Verwendung nach Anspruch 1,

dadurch gekennzeichnet, dass die Reparaturgene
UBE2N und/oder APEX sind.

3. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 oder 2,

dadurch gekennzeichnet, dass die Onkogene DDX1,
STAT3 und/oder JUN-D sind.

4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3,

dadurch gekennzeichnet, dass als Überexpressi-
onshemmer 5-substituierte Nukleoside, deren ge-
schützte Formen, Salze oder Prodrugs verwendet
werden.

5. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1
bis 4,

dadurch gekennzeichnet, dass bei der Chemothera-
pie mindestens ein Zytostatikum in Verbindung
mit mindestens Überexpressionshemmer von DNA-
Reparaturgenen und Onkogenen eingesetzt wird.

6. Verwendung nach Anspruch 5,

dadurch gekennzeichnet, dass als Überexpressionshemmer ein 5-substituiertes Nukleosid eingesetzt wird.

7. Verwendung nach einem der Ansprüche 5 oder 6,

dadurch gekennzeichnet, dass bei der Chemotherapie über einen definierten Zeitraum steigende Dosen des Zytostatikums in Kombination mit einer konstanten Dosis des Überexpressionshemmers eingesetzt werden und im Anschluß an die Chemotherapie, d.h. in einer Erholungsphase, der Überexpressionshemmer allein eingesetzt wird.

8. Verwendung nach Anspruch 7,

dadurch gekennzeichnet, dass die Dauer der Erholungsphase von 3 bis zu 10 Tagen beträgt.

9. Verwendung nach einem der Ansprüche 5 bis 8,

dadurch gekennzeichnet, dass die Dauer des Chemotherapiezyklus von 8 bis zu 30 Tagen beträgt.

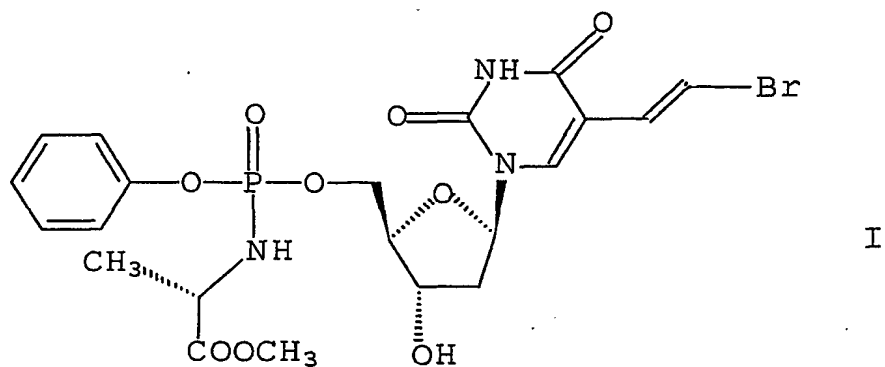
10. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9,

dadurch gekennzeichnet, dass als 5-substituiertes Nukleosid (E)-5-(2-Bromovinyl)-2'-deoxyuridin (BVDU), dessen Schutzformen, Sal-

ze und/oder Prodrugs verwendet werden.

11. Verwendung nach Anspruch 10,

dadurch gekennzeichnet, dass als Prodrug von
BVDU eine Verbindung der allgemeinen Formel I



eingesetzt wird.

12. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1
bis 11,

dadurch gekennzeichnet, dass das mindestens eine
5-substituierte Nukleosid in einer Dosierung
eingesetzt wird, die eine Blutkonzentration zwi-
schen 0,02 und 50 µg/mL ermöglicht.

1/6

Fig.1

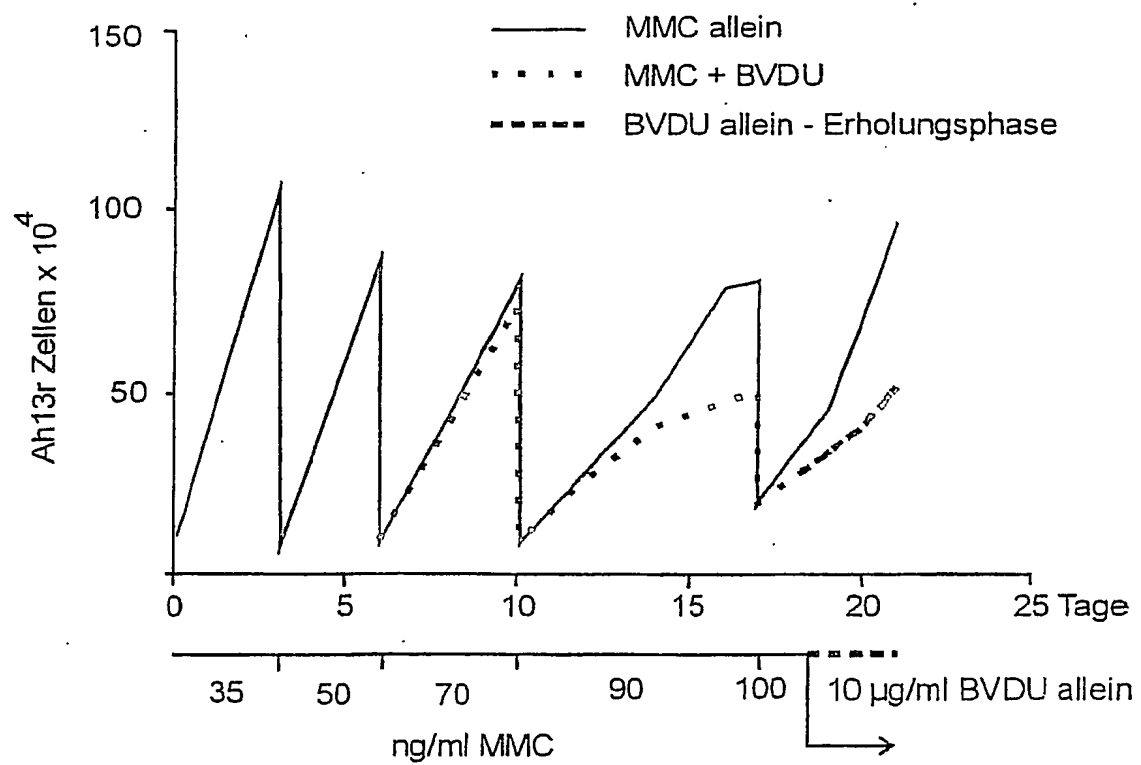


Fig. 2

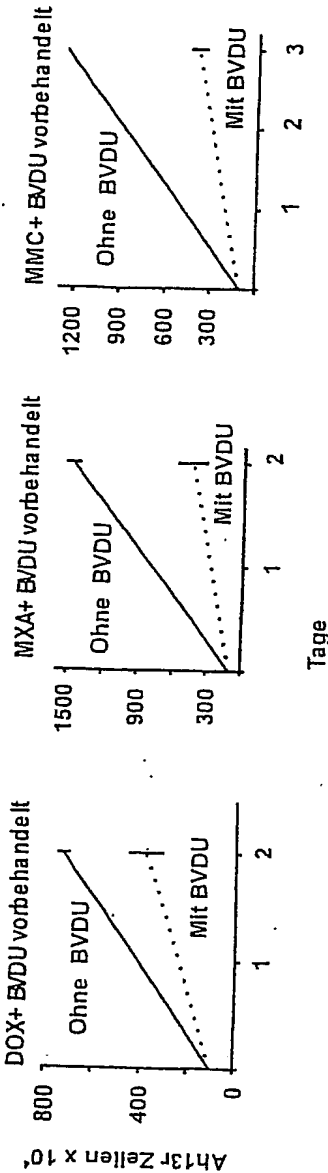


Fig. 3

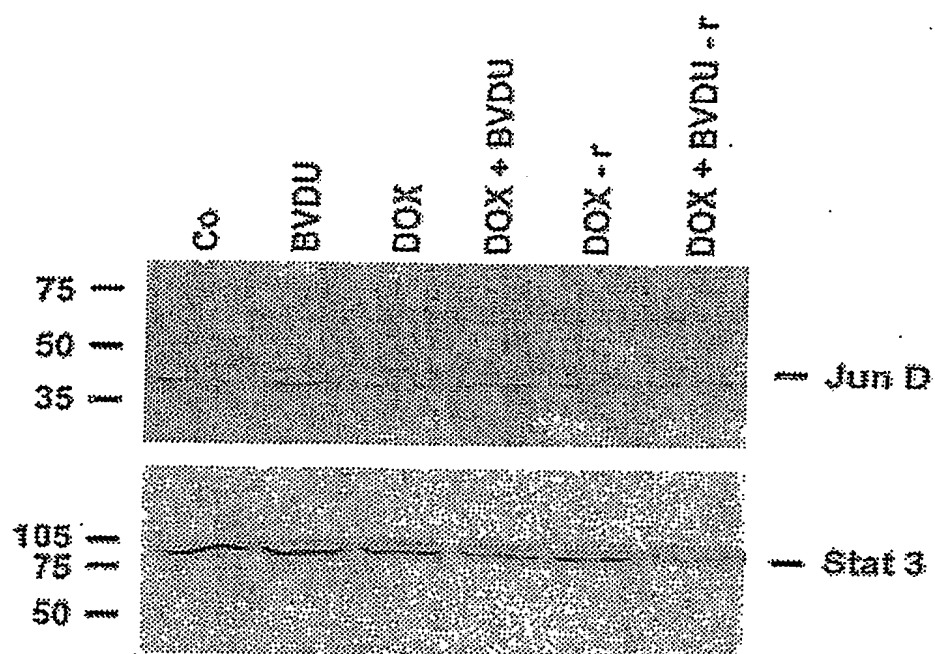


Fig. 4

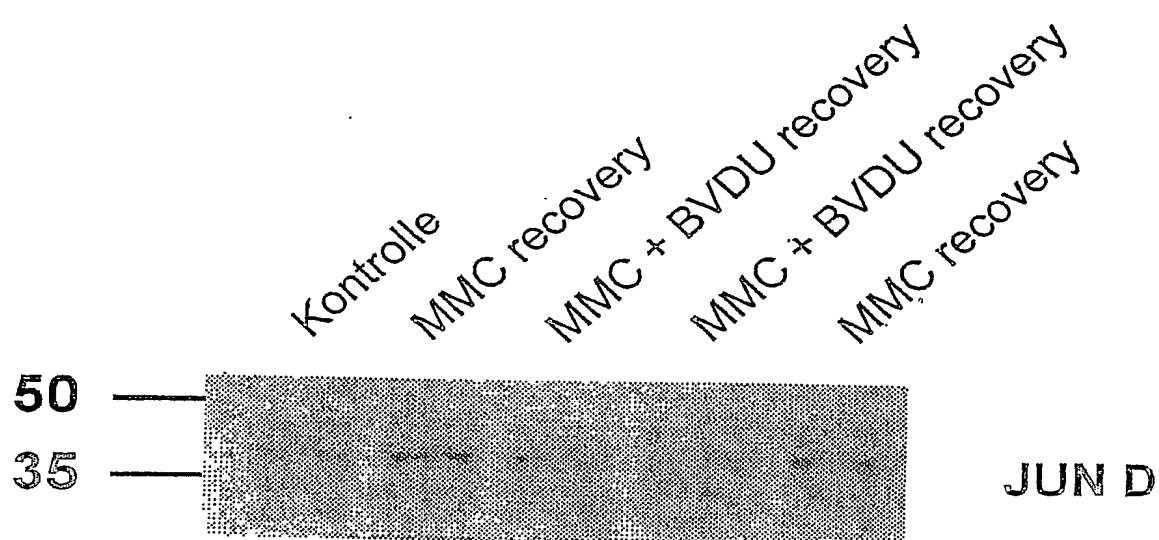


Fig. 5

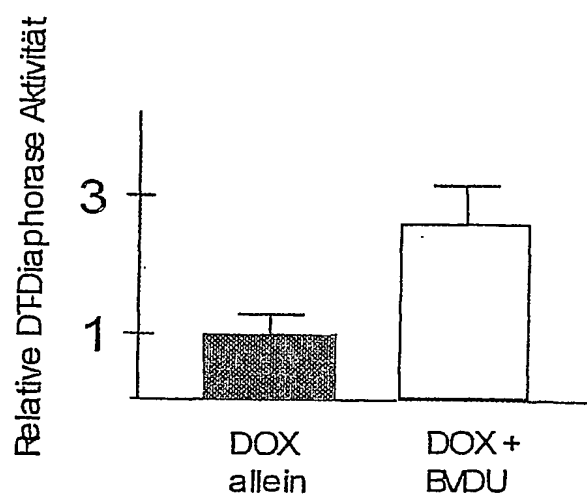
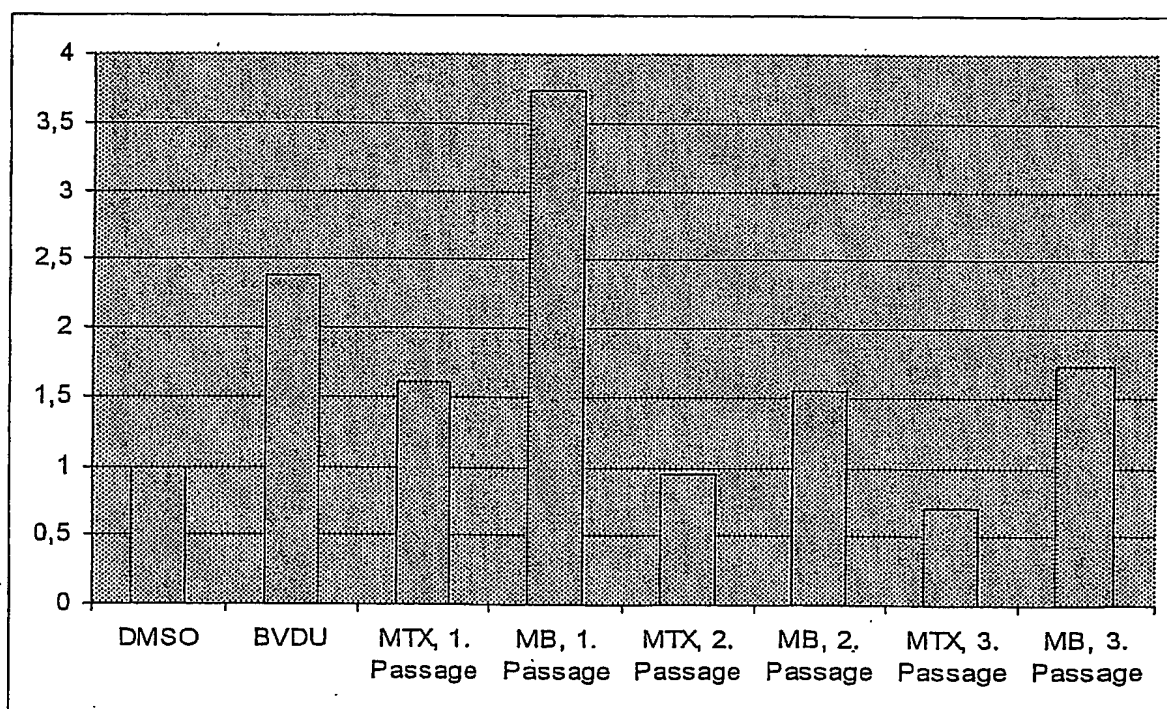


Fig. 6



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/13008

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/7072 A61K31/664 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, SCISEARCH

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/07088 A (SHEPARD H MICHAEL ;NEWBIOTICS INC (US)) 1 February 2001 (2001-02-01) claims 1,7,8,12-16 page 15, line 14 - line 29 ---	1-12
X	WO 96/23506 A (FAHRIG RUDOLF ;FRAUNHOFER GES FORSCHUNG (DE); STEINKAMP ZUCHT ANGE) 8 August 1996 (1996-08-08) page 4, paragraph 5 -page 5, paragraph 3 page 10, paragraph 3 claims 1,2 --- -/--	1-12

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 April 2004

Date of mailing of the international search report

07/05/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bonzano, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/13008

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CLERCQ DE E: "POTENTIAL OF BROMOVINYLDEOXYURIDINE IN ANTICANCER CHEMOTHERAPY" ANTICANCER RESEARCH, HELENIC ANTICANCER INSTITUTE, ATHENS,, GR, vol. 6, no. 4, July 1986 (1986-07), pages 549-557, XP001070144 ISSN: 0250-7005 page 555, column 1, line 17 -page 556, column 1, line 1 page 556, paragraph D ---	1-12
X	FAHRIG, RUDOLF ET AL: "Prevention of adriamycin-induced mdrl gene amplification and expression i mouse leukemia cells by simultaneous treatment with the anti-recombinogen bromovinyldeoxyuridine" ANTI-CANCER DRUG DESIGN (2001), VOLUME DATE 2000, 15(5), 307-312 , XP008030116 page 311, column 1, paragraph 3 - paragraph 4 ---	1-10,12
X	IIGO M ET AL: "EFFECT OF (E)-5-(2-BROMOVINYL)-2'-DEOXYURIDINE ON LIFE-SPAN AND 5-FLUOROURACIL METABOLISM IN MICE WITH HEPATIC METASTASES" EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 26, no. 10, 1990, pages 1089-1092, XP008030091 ISSN: 0959-8049 page 1089, column 1, paragraph 1 - paragraph 3 ---	1-10,12
A	DEGREVE, B. ET AL: "Selection of HSV-1 TK gene-transfected murine mammary carcinoma cells resistant to (E)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine (BVDU and ganciclovir (GCV)" GENE THERAPY (2000), 7(18), 1543-1552 , XP001190852 page 1543, column 2, paragraph 2 --- -/--	1-3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/13008

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>BALZARINI J ET AL: "INCREASED SENSITIVITY OF THYMIDINE KINASE-DEFICIENT (TK-) TUMOR CELL LINES TO THE CELL GROWTH INHIBITORY EFFECTS OF (E)-5-(2-BROMOVINYL)-2'-DEOXYURIDINE (BVDU) AND RELATED COMPOUNDS" ANTICANCER RESEARCH, HELENIC ANTICANCER INSTITUTE, ATHENS,, GR, vol. 6, no. 5, 1986, pages 1077-1084, XP008030090 ISSN: 0250-7005 abstract</p>	1-3
A	<p>PANCHEVA S N: "METHOTREXATE POTENTIATES ANTI-HERPES SIMPLEX VIRUS TYPE 1 ACTIVITY OF E-5-(2-BROMOVINYL)-2'-DEOXYURIDINE" ACTA VIROLOGICA, ACADEMIA PRAGUE, PRAGUE, CS, vol. 39, no. 2, 1995, pages 117-119, XP008010809 ISSN: 0001-723X page 118, column 2, paragraph 1 - paragraph 2</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/13008

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: -
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

see further information sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Box I.2

The current claims 1 to 3, 5 and 7 to 9 relate to a compound, characterised by a desirable pharmacological profile, namely the activity as an inhibitor of the overexpression of DNA repair genes and/or oncogenes.

The claims therefore encompass all products that have this attribute or property, yet the application provides support in the description (PCT Article 5) for only a limited number of such products. In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it does not appear entirely possible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. Regardless of the above, the claims also lack the requisite clarity (PCT Article 6) since they attempt to define the product in terms of the pharmacological profile which is to be achieved. Again, this lack of clarity is such that it is not possible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought.

The current claims 4 to 9 and 12 relate to an inordinately large number of possible compounds, of which only a small proportion are supported by the description (PCT Article 6) or can be regarded as having been disclosed in the application (PCT Article 5): 5-substituted nucleoside, protected forms, salts, prodrugs. In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it does not appear possible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought.

The search was therefore directed to the parts of the claims that appear to be clear, supported or disclosed in the above sense, namely the parts relating to the products as specified in claims 10 and 11.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II. After entry into the regional phase before the EPO, however, an additional search can be carried out in the course of the examination (cf. EPO Guidelines, C-VI, 8.5) if the defects that led to the declaration under PCT Article 17(2) have been remedied.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/13008

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0107088	A	01-02-2001	AU	6231800 A	13-02-2001
			AU	6358900 A	13-02-2001
			BR	0012676 A	01-07-2003
			CA	2378187 A1	01-02-2001
			CA	2379834 A1	01-02-2001
			CN	1391486 T	15-01-2003
			CN	1391487 T	15-01-2003
			EP	1200130 A2	02-05-2002
			EP	1202749 A2	08-05-2002
			JP	2003527317 T	16-09-2003
			JP	2003525866 T	02-09-2003
			WO	0107087 A2	01-02-2001
			WO	0107088 A2	01-02-2001
WO 9623506	A	08-08-1996	DE	19545892 A1	12-06-1997
			AT	222765 T	15-09-2002
			BR	9607109 A	04-11-1997
			WO	9623506 A1	08-08-1996
			DE	59609590 D1	02-10-2002
			DK	806956 T3	06-01-2003
			EP	0806956 A1	19-11-1997
			ES	2180730 T3	16-02-2003
			JP	11502515 T	02-03-1999
			NO	973529 A	01-10-1997
			PT	806956 T	31-01-2003
			US	6589941 B1	08-07-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/13008

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/7072 A61K31/664 A61P35/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, SCISEARCH

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
X	WO 01/07088 A (SHEPARD H MICHAEL ;NEWBIOTICS INC (US)) 1. Februar 2001 (2001-02-01) Ansprüche 1,7,8,12-16 Seite 15, Zeile 14 - Zeile 29 ----	1-12
X	WO 96/23506 A (FAHRIG RUDOLF ;FRAUNHOFER GES FORSCHUNG (DE); STEINKAMP ZUCHT ANGE) 8. August 1996 (1996-08-08) Seite 4, Absatz 5 -Seite 5, Absatz 3 Seite 10, Absatz 3 Ansprüche 1,2 ----- -/-	1-12

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. April 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

07/05/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bonzano, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/13008

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CLERCQ DE E: "POTENTIAL OF BROMOVINYLDEOXYURIDINE IN ANTICANCER CHEMOTHERAPY" ANTICANCER RESEARCH, HELENIC ANTICANCER INSTITUTE, ATHENS,, GR, Bd. 6, Nr. 4, Juli 1986 (1986-07), Seiten 549-557, XP001070144 ISSN: 0250-7005 Seite 555, Spalte 1, Zeile 17 -Seite 556, Spalte 1, Zeile 1 Seite 556, Absatz D	1-12
X	FAHRIG, RUDOLF ET AL: "Prevention of adriamycin-induced mdrl gene amplification and expression i mouse leukemia cells by simultaneous treatment with the anti-recombinogen bromovinyldeoxyuridine" ANTI-CANCER DRUG DESIGN (2001), VOLUME DATE 2000, 15(5), 307-312 , XP008030116 Seite 311, Spalte 1, Absatz 3 - Absatz 4	1-10,12
X	IIGO M ET AL: "EFFECT OF (E)-5-(2-BROMOVINYL)-2'-DEOXYURIDINE ON LIFE-SPAN AND 5-FLUOROURACIL METABOLISM IN MICE WITH HEPATIC METASTASES" EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, Bd. 26, Nr. 10, 1990, Seiten 1089-1092, XP008030091 ISSN: 0959-8049 Seite 1089, Spalte 1, Absatz 1 - Absatz 3	1-10,12
A	DEGREVE, B. ET AL: "Selection of HSV-1 TK gene-transfected murine mammary carcinoma cells resistant to (E)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine (BVDU and ganciclovir (GCV)" GENE THERAPY (2000), 7(18), 1543-1552 , XP001190852 Seite 1543, Spalte 2, Absatz 2	1-3
A	BALZARINI J ET AL: "INCREASED SENSITIVITY OF THYMIDINE KINASE-DEFICIENT (TK-) TUMOR CELL LINES TO THE CELL GROWTH INHIBITORY EFFECTS OF (E)-5-(2-BROMOVINYL)-2'-DEOXYURIDINE (BVDU) AND RELATED COMPOUNDS" ANTICANCER RESEARCH, HELENIC ANTICANCER INSTITUTE, ATHENS,, GR, Bd. 6, Nr. 5, 1986, Seiten 1077-1084, XP008030090 ISSN: 0250-7005 Zusammenfassung	1-3

	---/---	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/13008

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>PANCHEVA S N: "METHOTREXATE POTENTIATES ANTI-HERPES SIMPLEX VIRUS TYPE 1 ACTIVITY OF E-5-(2-BROMOVINYL)-2'-DEOXYURIDINE" ACTA VIROLOGICA, ACADEMIA PRAGUE, PRAGUE, CS, Bd. 39, Nr. 2, 1995, Seiten 117-119, XP008010809 ISSN: 0001-723X Seite 118, Spalte 2, Absatz 1 - Absatz 2 -----</p>	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/13008

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt: _____

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-3,5,7-9 beziehen sich auf eine Verbindung, jeweils charakterisiert durch ein gewünschtes pharmakologisches Profil, nämlich die Aktivität als Hemmer der Überexpression von DNA-Reparaturgenen und/oder Onkogenen. Die Patentansprüche umfassen daher alle Produkte, die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte etc. liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich nicht ganz möglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, das Produkt über das jeweils erstrebte pharmakologische Profil zu definieren.

Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht. Die geltenden Patentansprüche 4-9,12 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen oder als im Sinne von Art.5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann: 5-substituiertes Nukleosid, Schutzformen, Salze, Prodrugs. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint.

Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend die Produkte wie in Ansprüche 10,11 gegeben.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/13008

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0107088 A	01-02-2001	AU 6231800 A	13-02-2001
		AU 6358900 A	13-02-2001
		BR 0012676 A	01-07-2003
		CA 2378187 A1	01-02-2001
		CA 2379834 A1	01-02-2001
		CN 1391486 T	15-01-2003
		CN 1391487 T	15-01-2003
		EP 1200130 A2	02-05-2002
		EP 1202749 A2	08-05-2002
		JP 2003527317 T	16-09-2003
		JP 2003525866 T	02-09-2003
		WO 0107087 A2	01-02-2001
		WO 0107088 A2	01-02-2001
WO 9623506 A	08-08-1996	DE 19545892 A1	12-06-1997
		AT 222765 T	15-09-2002
		BR 9607109 A	04-11-1997
		WO 9623506 A1	08-08-1996
		DE 59609590 D1	02-10-2002
		DK 806956 T3	06-01-2003
		EP 0806956 A1	19-11-1997
		ES 2180730 T3	16-02-2003
		JP 11502515 T	02-03-1999
		NO 973529 A	01-10-1997
		PT 806956 T	31-01-2003
		US 6589941 B1	08-07-2003